

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
Europatent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 052 300
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 81109456.4

(51) Int. Cl.³: C 07 D 211/90

(22) Anmeldetag: 31.10.81

A 61 K 31/44, C 07 D 401/14
C 07 D 405/14, C 07 D 409/14
C 07 D 413/14, C 07 D 417/14

(30) Priorität: 13.11.80 DE 3042769

(71) Anmelder: BAYER AG
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.05.82 Patentblatt 82/21

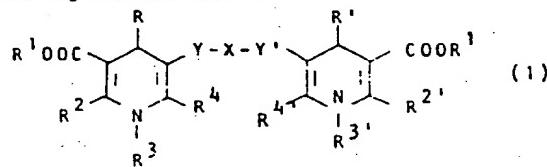
(72) Erfinder: Goldmann, Siegfried, Dr.
Kuckuckstrasse 41
D-5600 Wuppertal 2(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Erfinder: Knorr, Andreas, Dr.
Pahlkestrasse 15
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(54) C-3 verknüpfte 1,4-Dihydropyridine, ihre Verwendung in Arzneimitteln und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(55) Die vorliegende Erfindung betrifft neue dimere 1,4-Dihydropyridine, die in 3-Position miteinander verknüpft sind, der allgemeinem Formel I



in welcher R, R', R¹, R¹, R², R², R³, R³, R⁴, R⁴, Y, Y' und X die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln mit kreislaufbeeinflussender Wirkung.

EP 0 052 300 A1

- 1 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen KS/bc/kl-c

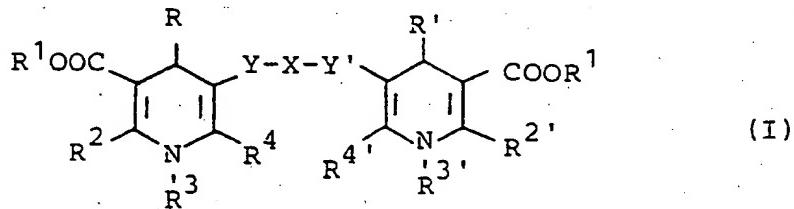
Ib (Pha)

C-3 verknüpfte 1,4-Dihydropyridine, ihre Verwendung
in Arzneimitteln und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue dimere 1,4-Dihydropyridine, die in 3-Position miteinander verknüpft sind, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln mit kreislaufbeeinflussender Wirkung.

Es ist bereits bekannt, daß bestimmte 1,4-Dihydropyridin-Derivate interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen (vgl. F. Bossert et al, Naturwissenschaften 58, 578 (1971) und DT-OS 2 117 571).

Die Erfindung betrifft neue C-3 verknüpfte 1,4-Dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)



Le A 20 638 -Ausland

- 2 -

in welcher

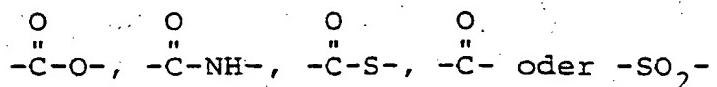
R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für einen Arylrest oder für einen Thienyl-, Furyl-, Pyrryl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Naphthyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalyrest stehen, wobei der Arylrest sowie die Heterocyclen gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Phenyl, Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylen, Dioxyalkylen, Halogen, Mono-fluoralkyl, Polyfluoralkyl, Monofluoralkoxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro, Cyano, Azido, Carboxy, Carbalkoxy, Carbonamido, Sulfonamido oder SO_m -Alkyl ($m = 0$ bis 2) enthalten,

R¹ und R^{1'} gleich oder verschieden sind und jeweils einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest darstellen, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Sauerstoffatome in der Kette unterbrochen ist, und der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy oder durch eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonylgruppe, welche ihrerseits wieder durch Halogen, Cyano, Dialkylamino, Alkoxy, Alkyl, Trifluormethyl oder Nitro substituiert sein können,

Le A 20 638

- 3 -

$R^2, R^{2'}, R^4$ und $R^{4'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Aryl oder Amino oder für eine Aminogruppe stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch einen Kohlenwasserstoffrest substituiert sein kann, wobei dieser Kohlenwasserstoffrest geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein kann und seinerseits gegebenenfalls substituiert ist,
 R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest stehen, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Sauerstoffatome in der Alkylkette unterbrochen ist oder für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aralkylrest stehen,
 γ und γ' jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils die Bedeutung



haben, und
 X für ein Brückenglied mit mindestens einer CH_2 -Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH_2 -Gruppen steht, wobei dieses Brückenglied zusätzlich in beliebiger Reihenfolge 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus der Gruppe

O, S, SO, SO₂, CO, CS, NR⁵, C(R⁶)₂, CR⁶ = CR⁶,
C≡C, CH=N, Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen,
Cycloalkenylen, Piperazinylen, Piperidylen,
Pyrrolidinylen oder Morpholiniyen enthalten
kann, wobei

5

R⁵ für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht
und

10

R⁶ für Wasserstoff, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl,
Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alenoxy,
Alkinoxy, Alkylen, Dioxyalkylen, Halogen,
Monofluoralkyl, Polyfluoralkyl, Monofluoralk-
oxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy, Amino, Alkyl-
amino, Nitro, Cyano, Azido, Carboxy, Carb-
alkoxy, Carbonamido, Sulfonamido oder SO_m-
Alkyl (m = 0 bis 2) steht und in der ihrer-
seits die Aryl-, Alkyl- und Heteroarylreste
substituiert sein können durch ein bis drei
gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe
Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Dioxyalkylen,
Halogen, Monofluoralkyl, Polyfluoralkyl, Mono-
fluoralkoxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy, Amino,
Alkylamino, Nitro, Cyano, Acido, Carboxy, Carb-
alkoxy, Carbonamido, Sulfonamido oder SO_m-
Alkyl (m = 0 bis 2),

20

15

25

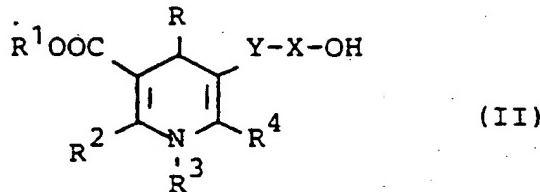
sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureaddi-
tionssalze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel (I) können erhalten werden, indem man

Le A 20 638

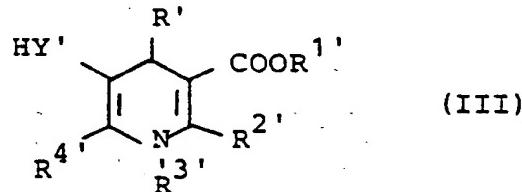
- 5 -

A) 1,4-Dihydropyridinhydroxyderivate der allgemeinen Formel (II)



5 in welcher
 R, R¹, R², R³, R⁴, Y und X die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart von wasserbindenden Mitteln mit Dihydropyridin-3-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (III)

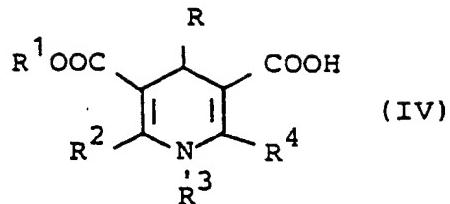


10 in welcher
 R', R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} und Y' die oben angegebene Bedeutung besitzen, wobei Y' nicht für eine Carbonylgruppe steht,

15 in äquivalenten Mengen unter Wasserabspaltung bei Temperaturen zwischen 0°C und 180°C umgesetzt,
 oder

B) 1,4-Dihydropyridincarbonsäuren der allgemeinen Formel (IV)

- 6 -

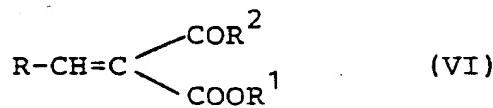


in welcher
 R, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels
 und gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensations-
 mittels mit einer bifunktionellen Verbindung der all-
 gemeinen Formel (V)

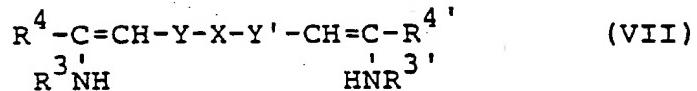


- in welcher
- 10 X die oben angegebene Bedeutung hat und
 Z und Z' jeweils gleich oder verschieden sind und
 für Hydroxyl, Mercapto oder den Rest NR⁵
 stehen, wobei R⁵ die oben angegebene Bedeu-
 tung besitzt,
- 15 in einem molaren Verhältnis von etwa 2:1 bei Tem-
 peraturen zwischen 0°C und 180°C umgesetzt, wobei
 nach dieser Variante nur Verbindungen der allge-
 meinen Formel (I) erhalten werden, in denen Y und
 Y' nicht für eine Carbonylgruppe stehen,
 20 oder
 C) Yliden-β-ketoester der allgemeinen Formel (VI)



R, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Enaminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel
(VII)



5 in welcher
R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, Y und Y' die oben angegebene Bedeutung
haben,

in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln
in molaren Verhältnissen von etwa 2:1 bei Temperaturen
10 zwischen 0°C und 180°C umgesetzt.

Nach dieser Verfahrensvariante C) lassen sich vorzugsweise symmetrische Verbindungen, d.h. Verbindungen in denen jeweils Y und Y', R³ und R^{3'} und R⁴ und R^{4'} identisch sind, herstellen. Nach dieser Verfahrensvariante
15 C) lassen sich auch symmetrische Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher Y eine Carbonylgruppe bedeutet, herstellen.

Die erfindungsgemäßen Dihydropyridine der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Aufgrund ihrer kreislaufbeeinflussenden Wirkung können sie als antihypertensive Mittel, als Vasodilatatoren, als Cerebraltherapeutika sowie als Coronärtherapeutika Verwendung finden. Überraschenderweise zeigen sie besonders langanhaltende Wirkungen und sind somit als Bereicherung der Pharmazie anzusehen.
25

Le A 20 638

Von besonderem Interesse sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- R und R' für einen Phenyl- oder Naphthylrest oder für einen Thienyl-, Furyl-, Pyranyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-,
5 Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinazolyl oder Chinoxalyl-
rest steht, wobei diese Aryl- oder heterocyclischen
10 Reste gegebenenfalls 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Phenyl, Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy, Alkenoxy oder Alkinoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylenkette mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
15 Dioxyalkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy; Tetrafluorethoxy, Nitro, Cyano, Azido, Hydroxy, Amino, Mono- und Dialkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen je Alkylgruppe, Carboxy, Carbalkoxy mit jeweils 2 bis 4 C-Atomen,
20 Carbonamido, Sulfonamido, Sulfonalkyl oder Alkylmercapto mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest, tragen;

R¹ und R^{1'} gleich oder verschieden sind und jeweils für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Sauerstoffatome in der Kette unterbrochen ist und der gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Phe-

nylsulfonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Trifluor-methyl, Cyano, Fluor, Chlor, Alkyl oder Dialkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen in den Alkylresten;

5

$R^2, R^{2'}, R^4$ und $R^{4'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der seinerseits gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, 10 Chlor, Hydroxy, Phenyl, Amino, Alkylamino oder Cyclo-alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

10

R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten 15 Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom in der Kette unterbrochen ist oder durch Hydroxyl oder Halogen substituiert ist, oder für einen Phenyl-, Benzyl- oder Phenethylrest stehen,

15

20

Y und Y' jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils die Bedeutung $-COO-$, $-CONH-$, $-CO-$, $-COS-$ oder $-SO_2-$ haben, und

25

X für ein Brückenglied mit mindestens einer nicht-ringgebundenen CH_2 -Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH_2 -Gruppen als Kettenglieder steht, wobei das Brückenglied zusätzlich in beliebiger Reihenfolge 1 bis 4 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus

- 10 -

der Gruppe O, S, SO_2 , CO, CS, NR^5 , $\text{C}(\text{R}^6)_2$, $\text{CR}^6=\text{CR}^6$,
C=C, CH=N, Phenylen, Naphthylen, Pyridylen, Cyclo-
alkylen oder Cycloalkenylen mit jeweils 3 bis 7 Koh-
lenstoffatomen, Piperazinylen, Piperidylen, Pyrroli-
dinylen oder Morpholinylen enthalten kann, wobei R^5
5 für Wasserstoff, Benzyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen steht und R^6 für Wasserstoff, Benzyl,
Phenyl, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Amino,
10 Alkylamino mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den
Alkylrest oder Carbalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-
men im Alkoxyrest steht.

Von ganz besonderem Interesse sind Verbindungen der
allgemeinen Formel (I), in welcher

15 R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für
einen Phenylrest oder für einen Thienyl-, Furyl- oder
Pyridylrest stehen, wobei der Phenylrest gegebenenfalls
ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten
aus der Gruppe Nitro, Cyano, Acido, Halogen, Trifluor-
20 methyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino oder
Alkylmercapto mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen
in den Alkylgruppen, substituiert ist.

25 R^1 und R'^1 gleich oder verschieden sind jeweils für
einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoff-
rest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, der gege-
benenfalls durch einen Sauerstoff in der Kette unter-
brochen ist und der gegebenenfalls substituiert ist
durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl oder Phenoxy.

Le A 20 638

R², R^{2'}, R⁴ und R^{4'} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl
5 oder Amino substituiert ist.

R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, Fluor oder Chlor,
10 Y und Y' jeweils gleich oder verschieden sind und die Bedeutung -COO-, -CONH-, -CO- oder -SO₂- haben, und

X für ein Brückenglied mit mindestens einer nicht-ringgebundenen CH₂-Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH₂-Gruppen als Kettenglieder steht, wobei das Brückenglied
15 zusätzlich in beliebiger Reihenfolge 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus der Gruppe, O, S, CO, CS, NR⁵, C(R⁶)₂, CH=N, Phenyl, Naphthylen, Pyrryliden, Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Piperazinylen, Piperidylen, Pyrrolydinylen oder Morpholiniyen enthalten kann, wobei R⁵ für Wasserstoff, Benzyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R⁶ für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy oder Amino steht.
20

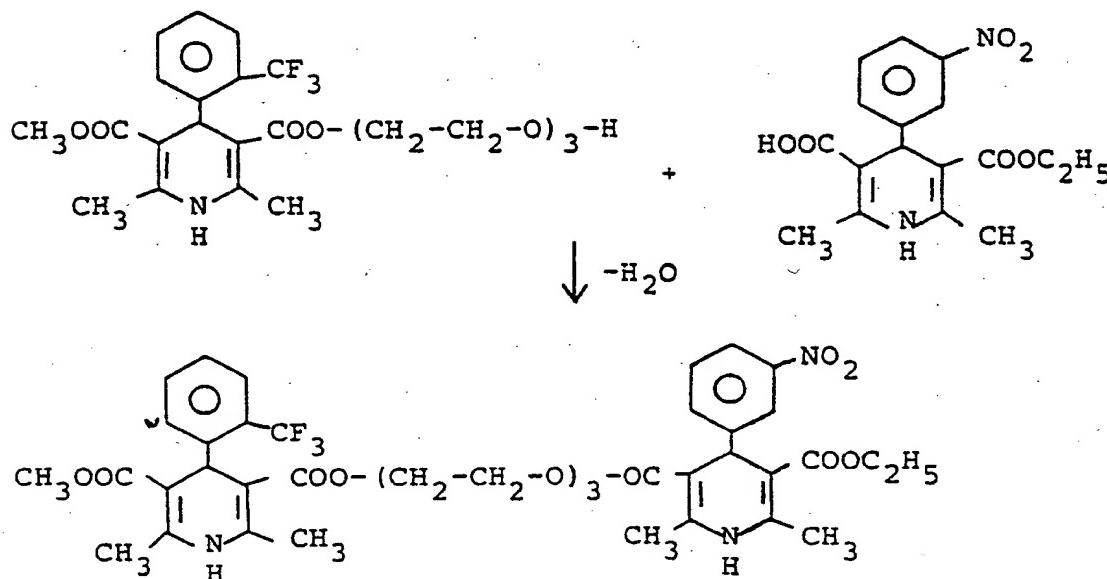
25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Aufgrund ihrer kreislaufbeeinflussenden

Wirkung können sie als antihypertensive Mittel, als Vasodilatatoren, als Zerebraltherapeutika und als Coronaratherapeutika Verwendung finden. Besonders hervorgehoben sei ihre langanhaltende Wirkung, welche

- 5 die Applikationshäufigkeit bei der Behandlung von Kreislauferkrankungen reduziert. Sie stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

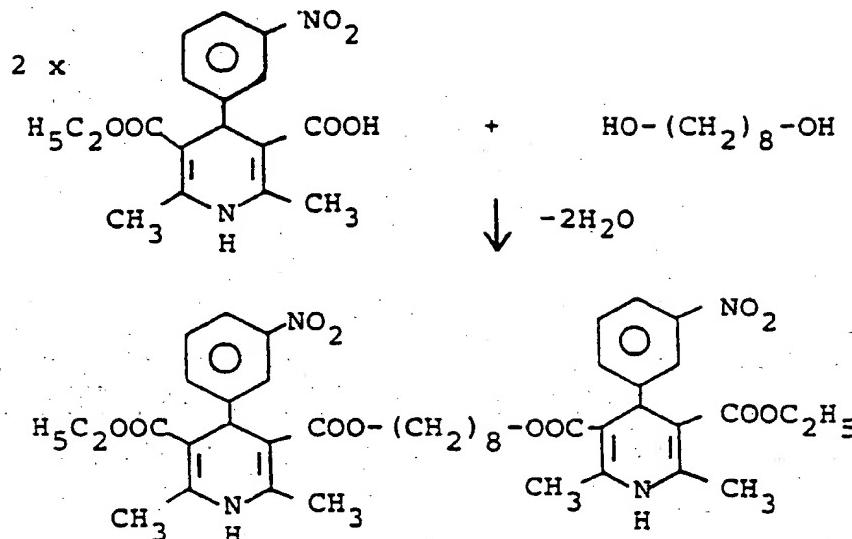
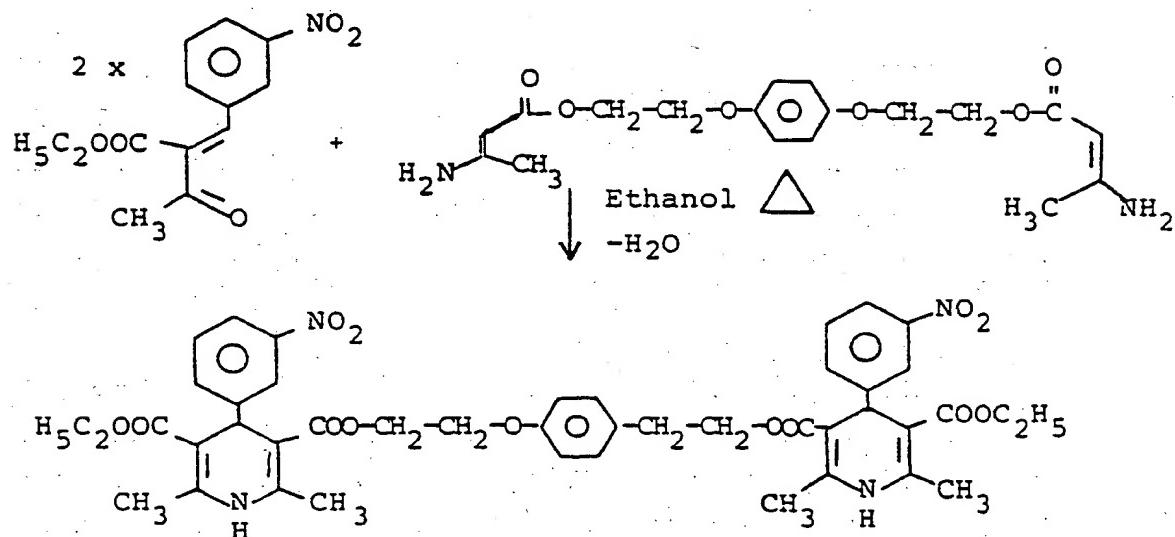
Je nach Art der eingesetzten Ausgangsstoffe kann die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach den einzelnen Verfahrensvarianten durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahrensvariante A



Ie A 20 638

- 13 -

Verfahrensvariante BVerfahrensvariante CLe A 20 638

- Die als Ausgangsstoffe verwendeten 1,4-Dihydropyridinhydroxyderivate der Formel (II) und die Dihydropyridin-3-carbonsäurederivate der Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. DT-OS 2 117 571).
- 5
- Die 1,4-Dihydropyridincarbonsäuren der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. EP-OS 11 706).
- 10 Die bifunktionellen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind ebenfalls bekannt bzw. können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. Beilstein Band I, 464 - 502).
- 15 Die Yliden- β -ketoester der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. G. Jones, The "Knoevenagel-Condensation", in Org. Reactions Vd. XV, 204 ff. (1967)).
- 20 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Enaminocarbonsäureester der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder können ebenfalls nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (vgl. A.C. Cope, J.Am.Chem.Soc. 67, 1017 (1945)).
- 25 Als Verdünnungsmittel zur Verwendung in den Verfahrensvarianten A und B kommen alle aprotischen organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Ether wie Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol,

- 15 -

Toluol, Xylol oder Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäurediamid.

Im Falle der Verfahrensvariante C können außerdem noch Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol vorteilhaft eingesetzt werden.

Als wasserbindende Mittel (Verfahrensvarianten A und C) können alle hierfür üblichen Reagentien verwendet werden, insbesondere ist die Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und der Zusatz eines Katalysators wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin, sehr vorteilhaft.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0 und 180°C, vorzugsweise zwischen 20 und 120°C.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck oder auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen interessante biologische Wirkungen. Sie besitzen ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und zeichnen sich insbesondere durch ihre lang anhaltende Wirkung aus. Im einzelnen seien folgende Hauptwirkungen genannt:

Le A 20 638

1. Die Verbindungen bewirken bei parenteraler, oraler und perlingualer Zugabe eine deutliche und langanhaltende Erweiterung der Coronargefäße. Diese Wirkung auf die Coronargefäße wird durch einen gleichzeitigen nitritähnlichen herzentlastenden Effekt verstärkt.
5 Sie beeinflussen bzw. verändern den Herzstoffwechsel im Sinne einer Energieersparnis.
2. Die Erregbarkeit des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems innerhalb des Herzens wird herabgesetzt, so daß eine in therapeutischen Dosen nachweisbare Antiflimmerwirkung resultiert.
10
3. Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert. Diese gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden, oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren.
15
4. Die Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.
20
5. Die Verbindungen haben stark muskulär-spasmolytische Wirkungen, diese an der glatten Muskulatur des Magens, Darmtraktes, des Urogenitaltraktes und des Respirationssystems deutlich werden.
25

Le A 20 638

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabl-
5 bletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aero-
sole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen,
unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeu-
tisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.
Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung
jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90
Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Men-
10 gen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosie-
rungsspielraum zu erreichen.

15 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt
durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln
und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwen-
nung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln,
wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdün-
nungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als
Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

20 Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie
Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B.
Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glyce-
rin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylenglykol),
feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle
25 (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische
Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silika-
te), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker),
Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester,

Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, 5 Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixiere, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen 10 15 20 versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 25 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die

Le A 20 638

Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

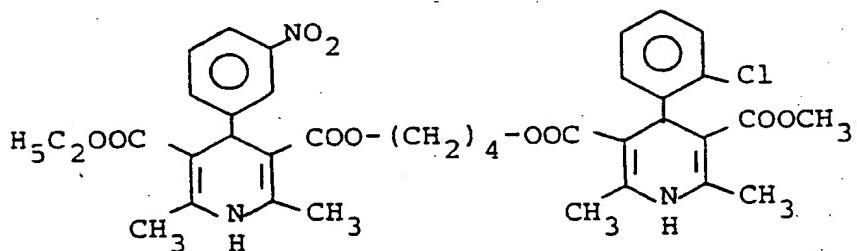
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. deren Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

Le A 20 638

- 20 -

Beispiel 1

5 $\text{[2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,4-butandiyester}$

Verfahrensvariante A

10 25 mmol 2,6-Dimethyl-5-(4-hydroxybutoxy)-carbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester werden zusammen mit 25 mmol Dicyclohexylcarbodiimid und 25 mmol 2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und unter Zusatz von 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird abgesaugt, das Filtrat mit Methylenchlorid verdünnt und jeweils mit wäßriger NaOH und HCl ausgeschüttelt, getrocknet und einrotiert.

15 Anschließend wird an Kieselgel mit Ether chromatographiert.
20 Ausbeute: 25 %, amorpher Schaum.

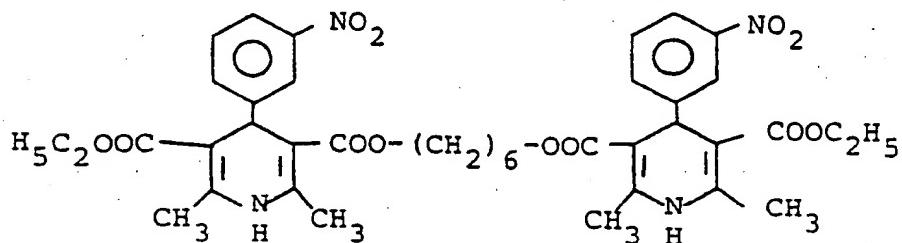
Le A 20 638

- 21 -

¹H-NMR: δ = 1,2 (t, 3H), 1,4-1,8 (m, 4H), 2,4 (s, 12H),
 3,6 (s, 3H), 3,9-4,4 (m, 6H), 5,2 (s, 1H),
 5,4 (s, 1H), 5,8 (s, NH), 6,3 (s, NH), 6,9-
 8,3 (m, 8H).

5 Beispiel 2

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester

Verfahrensvariante B

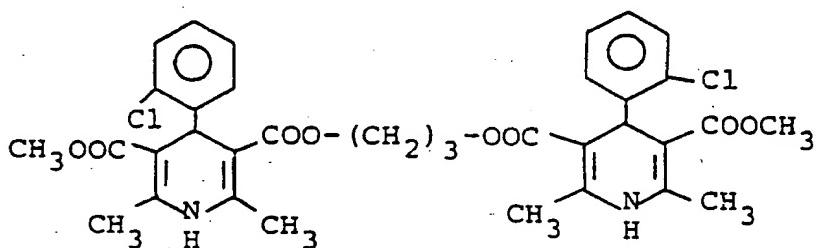
- 10 50 mmol 2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden zusammen mit 50 mmol Dicyclohexylcarbodiimid und 25 mmol Hexan-1,6 diol in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und unter Zusatz von 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin 4 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird abgesaugt, das Filtrat mit Methylenchlorid verdünnt und jeweils mit wäßrigem NaOH und HCl ausgeschüttelt, getrocknet einrotiert und aus Methanol umkristallisiert.
 Schmelzpunkt: 177-179°C, Ausbeute: 37 %.

Le A 20 638

- 22 -

Beispiel 3

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,3-propandiyester

5 Verfahrensvariante C

25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,3-propandiyester werden zusammen mit 50 mmol 2-Chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester in 100 ml absolutem Ethanol 14 Stunden unter N₂ am Rückfluß gekocht.

- 10 Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und mit 50 %igem wäßrigem Ethanol aufgenommen. Der halbfeste Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert.

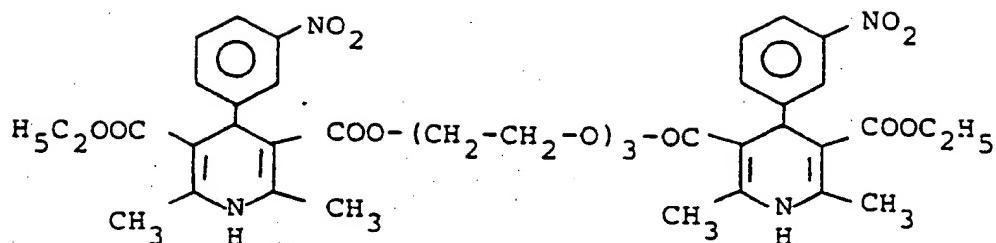
Schmelzpunkt: 200 bis 203 °C; Ausbeute: 50 %.

15 Beispiel 4

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-triethylenglykol-diester

Le A 20 638

- 23 -

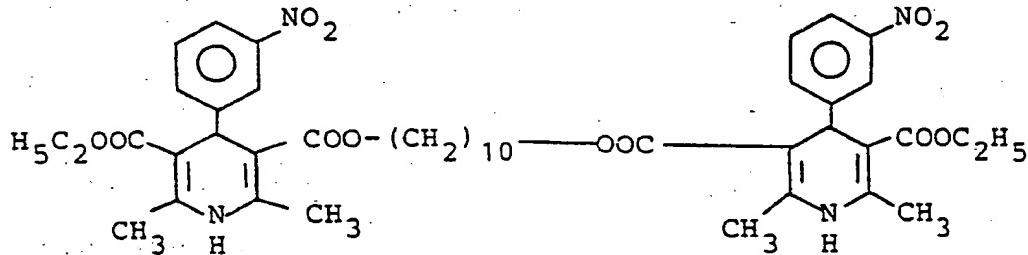


100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel 2 mit 50 mmol Triethylenglykol umgesetzt und aufgearbeitet.

5 Schmelzpunkt: 113 bis 120°C; Ausbeute: 32 %.

Beispiel 5

Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,10-decandiyester



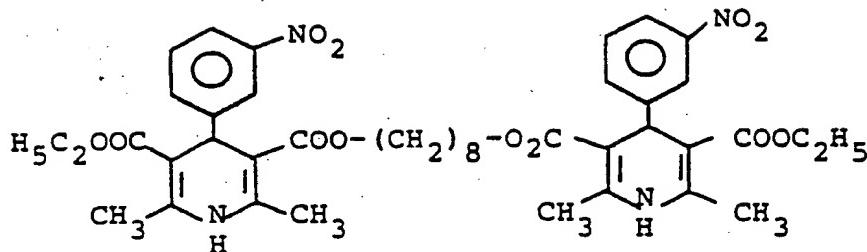
10 100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden mit 50 mmol 1,10-Decandiol analog Beispiel 2 umgesetzt.
Schmelzpunkt: 121 bis 125°C; Ausbeute: 35 %.

Beispiel 6

15 Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,8-octandiyester

Le A 20 638

- 24 -

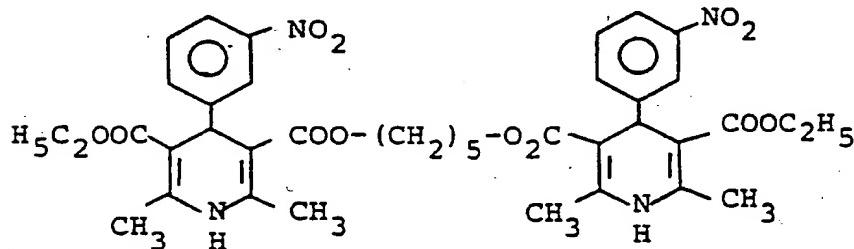


100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden mit 50 mmol 1,8-Octandiol analog Beispiel 2 umgesetzt.

5 Schmelzpunkt: 170 bis 184°C; Ausbeute: 47 %.

Beispiel 7

Bis-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure-1,5-pentandiylester



10 100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden mit 50 mmol 1,5-Pentandiol analog Beispiel 2 umgesetzt.
Schmelzpunkt: 145°C; Ausbeute: 11 %.

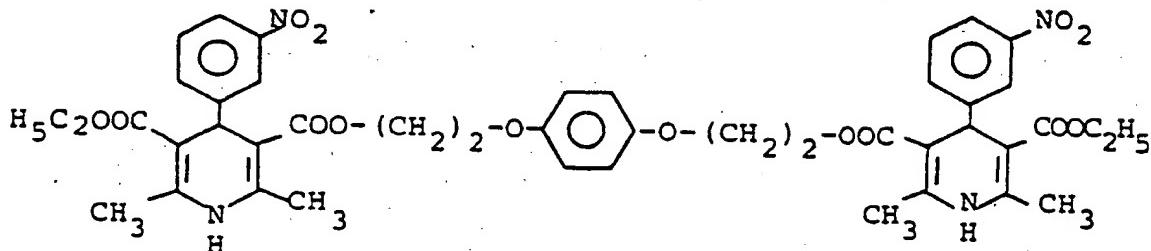
Beispiel 8

15 Bis-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-

Le A 20 638

- 25 -

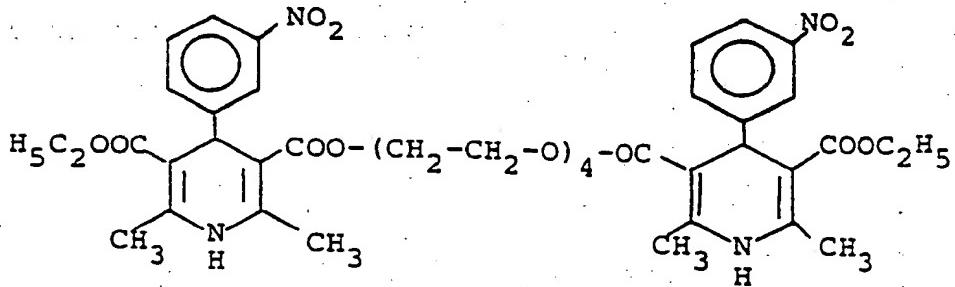
1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure/-1,4-bis-(2-hydroxyethoxy)-benzol-diester



- 100 µmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden mit 50
 5 mmol 1,4-Bis-(2-hydroxyethoxy)-benzol analog Beispiel 2 umgesetzt.
 Schmelzpunkt: 160 bis 190°C (Zers.); Ausbeute: 49 %.

Beispiel 9

- 10 Bis-(2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure/-tetraethylenglykoldiester



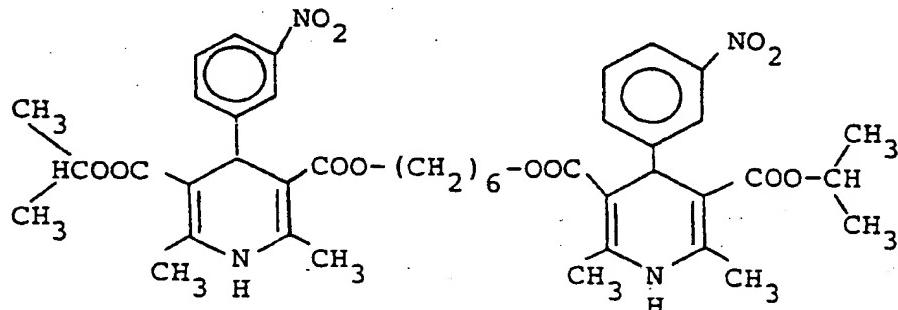
- 100 µmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel 2 mit 50 µmol Tetraethylenglykol umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmelzpunkt: 93 - 98°C Ausbeute: 16 %.

Le A 20 638

Beispiel 10

Bis-[2,6-dimethyl-5-isopropoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



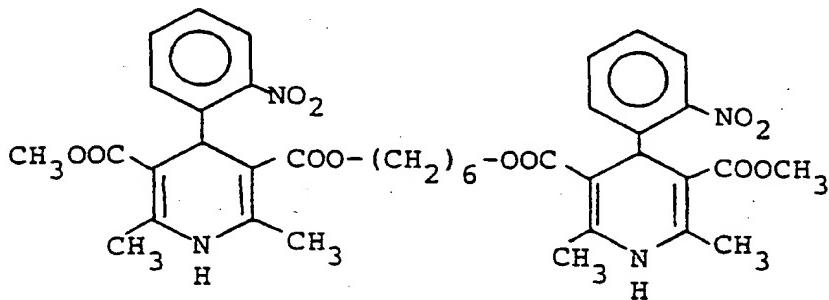
- 5 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden mit 50 mmol 3-Nitrobenzylidenacetessigsäurediisopropylester analog Beispiel 3 umgesetzt.

Schmelzpunkt 120 - 136°C

Ausbeute: 83 %.

Beispiel 11

- 10 Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



Le A 20 638

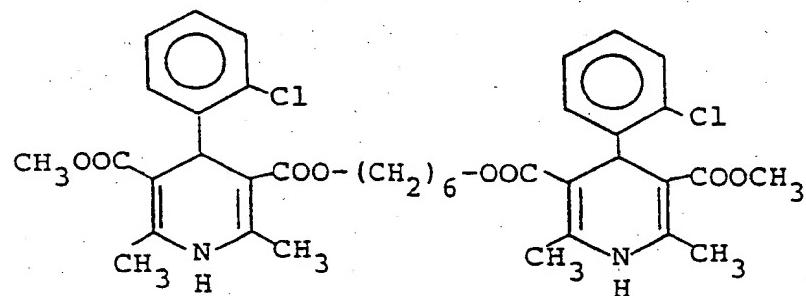
- 27 -

25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden mit 50 mmol 2-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester analog Beispiel 3 umgesetzt.

Schmelzpunkt 88 - 95°C Ausbeute 82 %.

5 Beispiel 12

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-hexandiylester



25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden mit 50 mmol 2-Chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester analog Beispiel 3 umgesetzt.

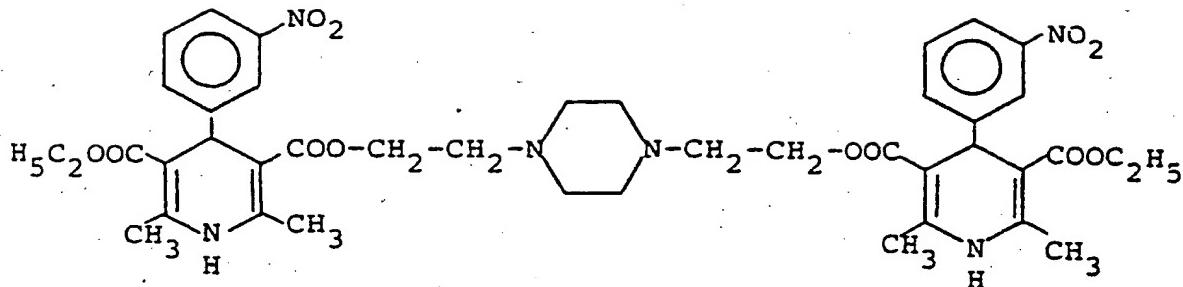
Schmelzpunkt: 152 - 158°C Ausbeute 27 %.

Beispiel 13

Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-N,N'-bis-(2-hydroxyethyl)-piperazindiester

Le A 20 638

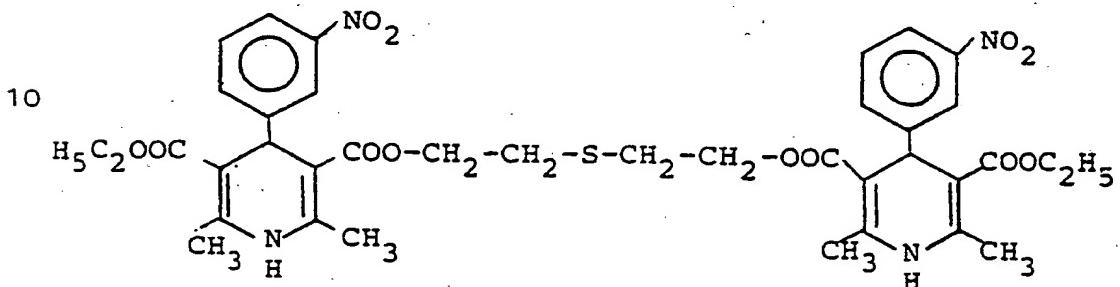
- 28 -



100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel 2 mit 50 mmol N,N'-Bis-(2-hydroxyethyl)-piperazin umgesetzt.
 5 Schmelzpunkt: 203 - 208°C Ausbeute: 18 %.

Beispiel 14

Bis-(2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure)-bis-hydroxyethylsulfid-diester

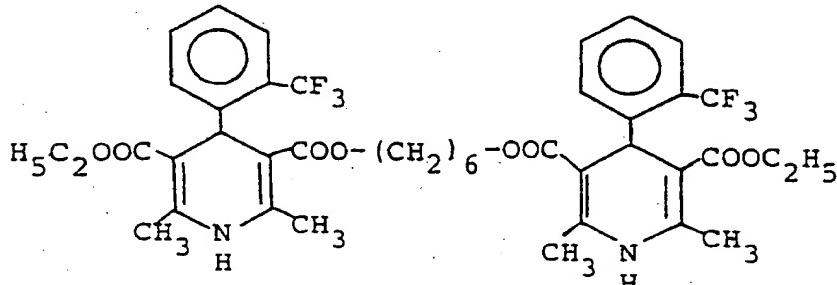


100 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel 2 mit 50 mmol Bis-hydroxyethylsulfid umgesetzt.
 Ausbeute 70 %.

Le A 20 638

Beispiel 15

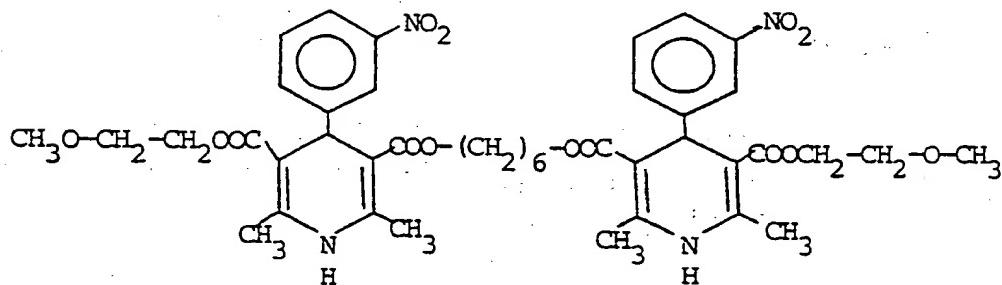
Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihdropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



- 5 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden analog Beispiel 3 mit 50 mmol 2-Trifluormethylbenzylidenacetessigsäureethylester umgesetzt.
Schmelzpunkt: 129 - 139 °C Ausbeute 49 %.

Beispiel 16

- 10 Bis-[2,6-dimethyl-5-(2-methoxy)-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihdropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



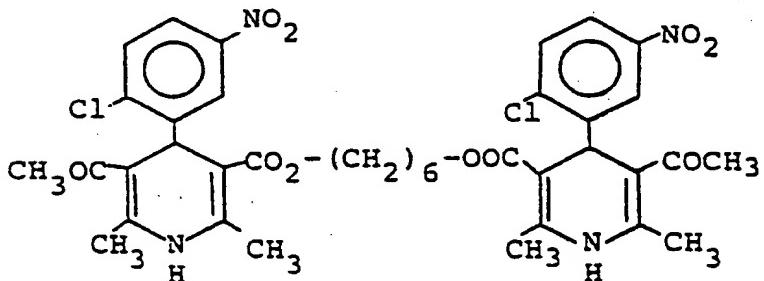
Le A 20 638

- 30 -

25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden analog Beispiel 3 mit 50 mmol 3-Nitrobenzyliden-acetessigsäure-2-methoxyethylester umgesetzt.
 Schmelzpunkt 144 - 156°C Ausbeute 50 %.

5 Beispiel 17

Bis-[2,6-dimethyl-5-methylcarbonyl-4-(2-chlor-5-nitro-phenyl)-1,4-dihdropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



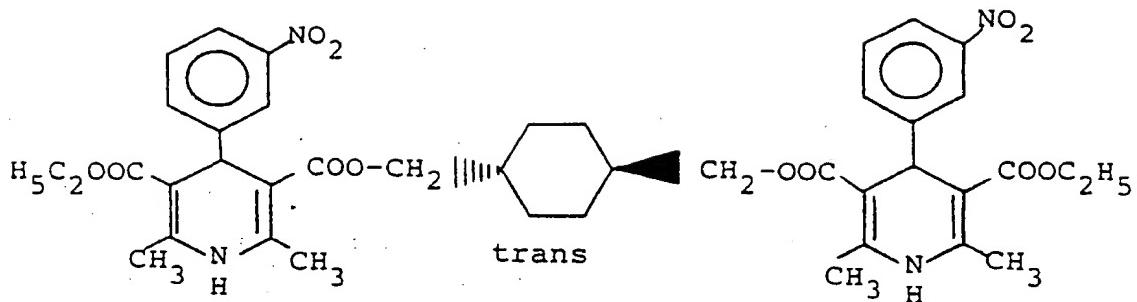
10 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden analog Beispiel 3 mit 50 mmol 2-Chlor-5-nitrobenzyliden-2,4-butandion umgesetzt.
 Schmelzpunkt 147 - 153°C Ausbeute 46 %.

Beispiel 18

15 Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihdropyridin-3-carbonsäure]-E-1,4-bis(hydroxymethyl)cyclohexandiester

Le A 20 638

- 31 -

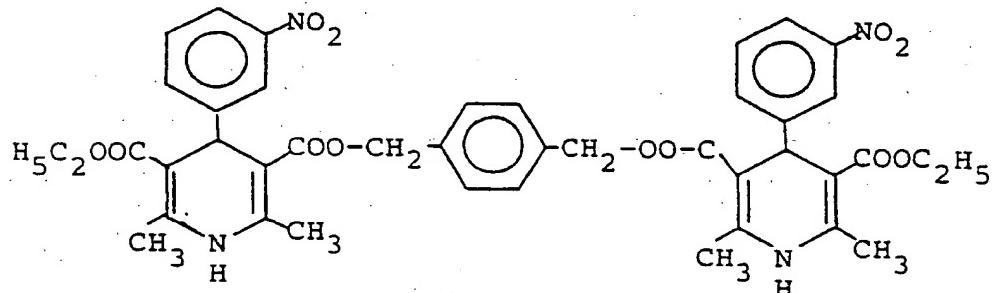


50 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-
1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel
2 mit 25 mmol E-1,4-bis(hydroxymethyl)-cyclohexan umge-
setzt.

Schmelzpunkt 172 - 188°C Ausbeute 15 %.

Beispiel 19

Bis- \langle 2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-
1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure \rangle -1,4-bis-(hydroxyme-
thyl)-benzoldiester

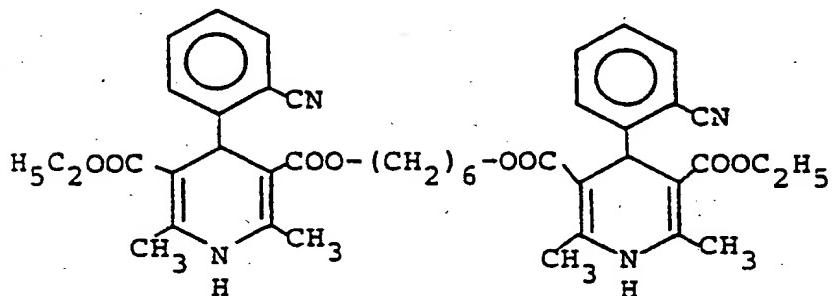


50 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-
1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel
2 mit 25 mmol 1,4-Bis-(hydroxymethyl)-benzol umgesetzt.
15 Schmelzpunkt: 244 - 59°C Ausbeute: 30 %.

Le A 20 638

Beispiel 20

Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-cyanophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester



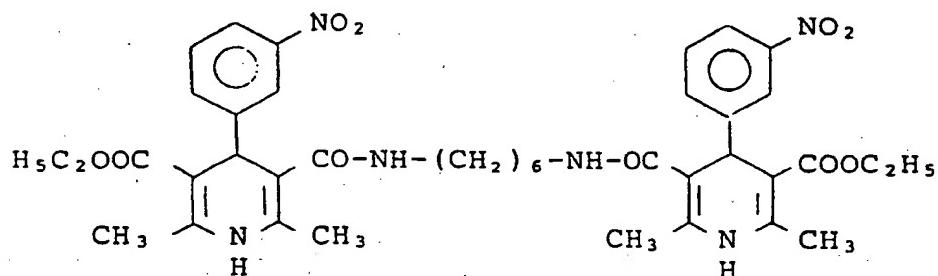
- 5 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiylester werden mit 50 mmol 2-Cyanobenzylidenacetessigsäure-ethylester analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 80 %.

Le A 20 638

Beispiel 21

Bis-[2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylamid

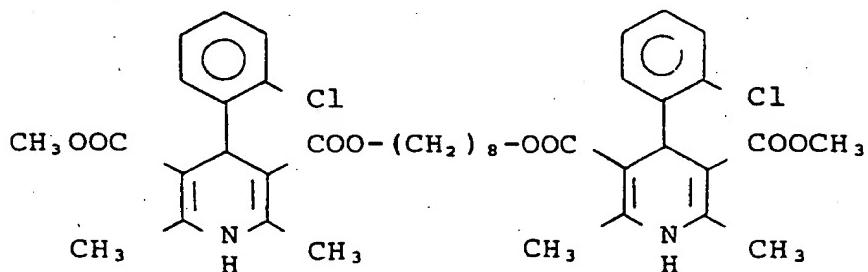


5 25 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-Dihydropyridin-3-carbonsäure werden analog Beispiel 2 mit 12,5 mmol 1,6-Diaminohexan umgesetzt.

Ausbeute: 27% (Fp.: 147-152°C).

Beispiel 22

10 Bis-[2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,8-octandiylester



Le A 20 638

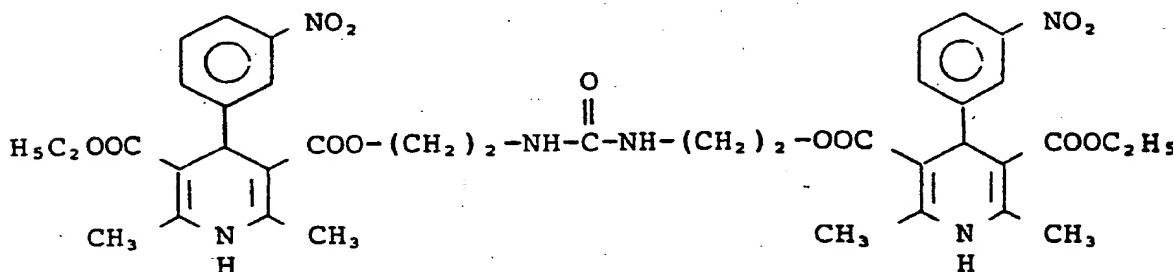
25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,6-hexandiyester werden mit 50 mmol 2-Chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester analog Beispiel 3, umgesetzt.

Ausbeute 80% amorphe Substanz.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.0-1.4$ (m, 8H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.2 (2s, 12H), 3.6 (s, 6H), 4.0 (t, 4H), 5.4 (s, 2H), 5.9 (s, NH), 6.9-7.5 (m, 8H).

Beispiel 23

10 Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure]-N,N'-bishydroxyethylharnstoff-diester



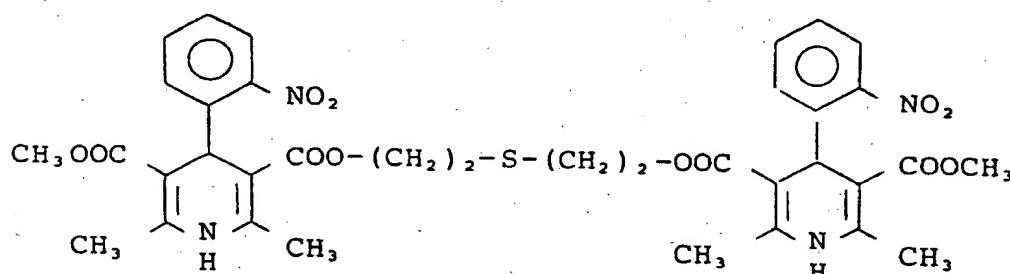
Darstellung analog Beispiel 2 aus N,N'-Bishydroxyethylharnstoff und 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure.

Ausbeute: 32%, Fp.: 178-187°C.

Le A 20 638

Beispiel 24

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-bis-(2-hydroxyethyl)-sulfid-diester



- 5 Darstellung analog Beispiel 3 aus Bis-(3-aminocrototonsäure)-bis-(2-hydroxyethyl)sulfid-diester und 2-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester.

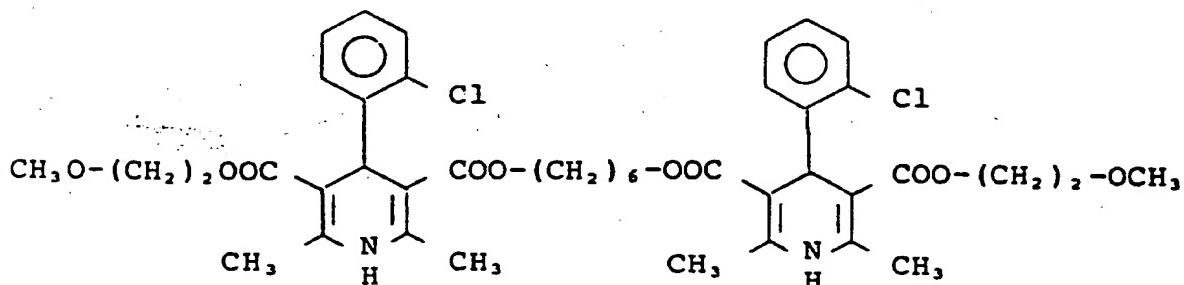
Ausbeute: 80% amorphe Substanz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.3 (2s, 12H), 2.4-2.8 (m, 4H), 3.6 (s, 6H),
 10 3.9-4.3 (m, 4H), 5.8 (s, 2H), 6.3 (s, NH),
 7.1-7.8 (m, 8H).

Le A 20 638

Beispiel 25

Bis-[2,6-dimethyl-5-(2-methoxy)-ethoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihdropyridin-3-carbonsäure]-1,6-hexandiylester

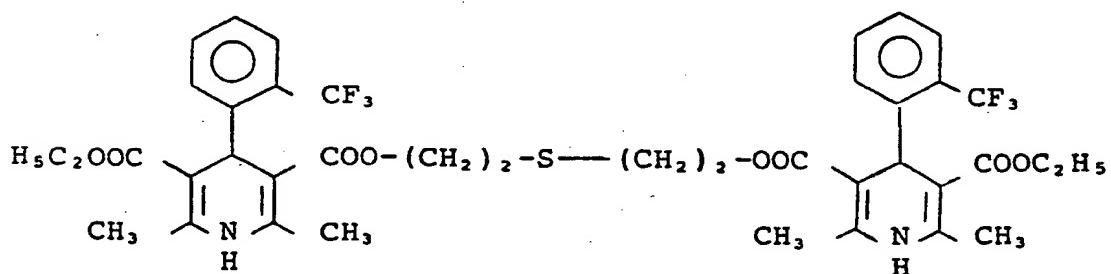


Darstellung analog Beispiel 3 aus 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-
5 1,6- hexandiylester und 50 mmol 2-Chlorbenzylidenacetessigsäure-
2-methoxyethylester.

Ausbeute: 67% (Fp.: 135-143°C).

Beispiel 26

Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-
10 dihydropyridin-3-carbonsäure]-bis-(2-hydroxyethyl)-sulfid-diester



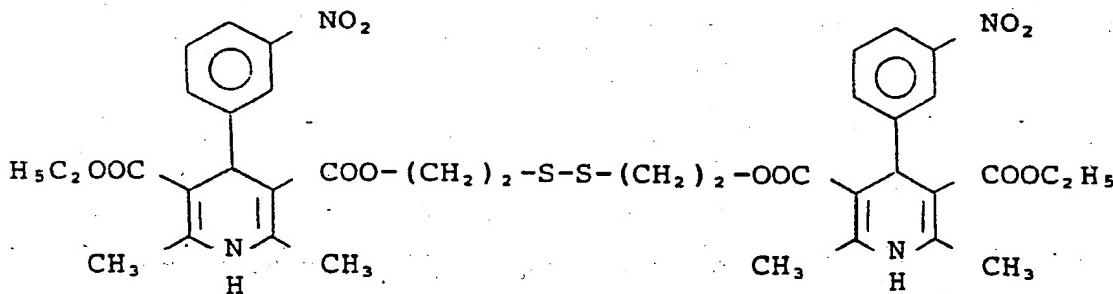
Darstellung analog Beispiel 3 aus 25 mmol Bis-(3-aminocroton-säure)-bis-(2-hydroxyethyl)sulfid-diester und 2-Trifluormethylbenzylidenacetessigsäureethylester.

Ausbeute: 79% amorphe Substanz.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.2$ (t, 6H), 2.2 (s, 12H), 2.4-2.8 (m, 4H),
3.9-4.5 (m, 8H), 5.6 (s, 2H), 6.7 (s, NH),
7.1-7.7 (m, 8H).

Beispiel 27

10 Bis-[2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure]-bis-(2-hydroxyethyl)disulfid-diester



12.5 mmol Bis-(2-hydroxyethyl)-disulfid wurden analog Beispiel 2 mit 25 mmol 2,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure umgesetzt.

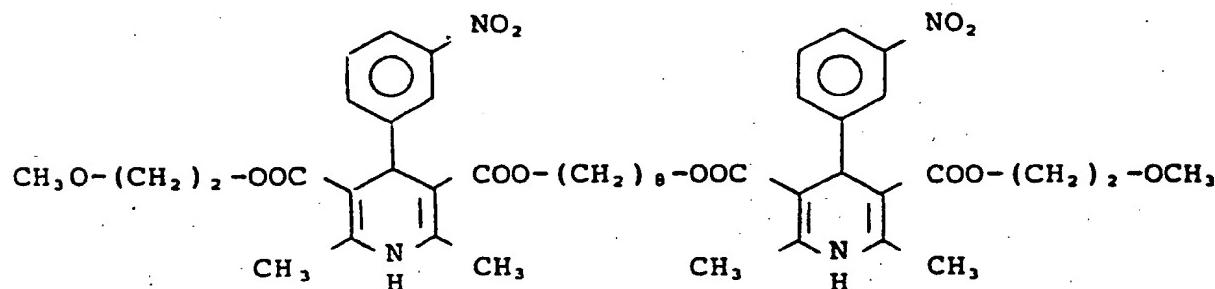
Ausbeute: 77% amorphe Substanz.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.2$ (t, 6H), 2.4 (s, 12H), 2.7-3.1 (m, 4H),
3.9-4.5 (m, 8H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, NH), 7.2-8.2 (m, 8H).

Le A 20 638

Beispiel 28

Bis-[2,6-dimethyl-5-(2-methoxyethoxycarbonyl)-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,8-octandiylester

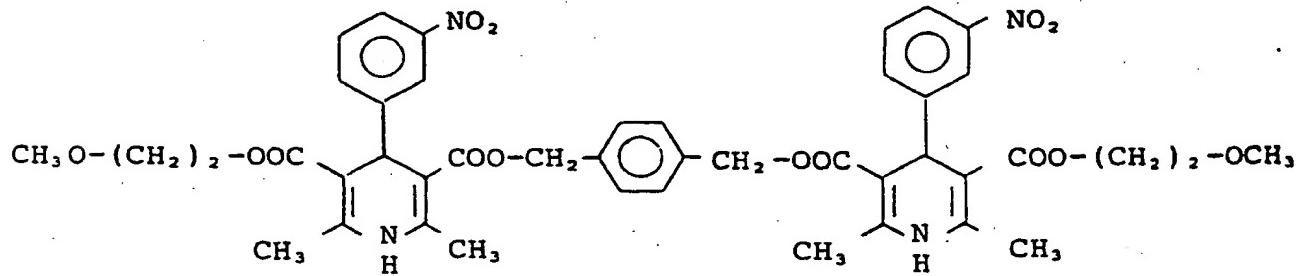


25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,8-octandiylester werden zusammen
5 mit 50 mmol 3-Nitrobenzylidenacetessigsäure-2-methoxyethylester
analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 75% (Fp.: 146-150°C).

Beispiel 29

Bis-[2,6-dimethyl-5-(2-methoxyethoxycarbonyl)-4-(3-nitrophenyl)-
10 1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-1,4-bis-(hydroxymethyl)-benzoldiester



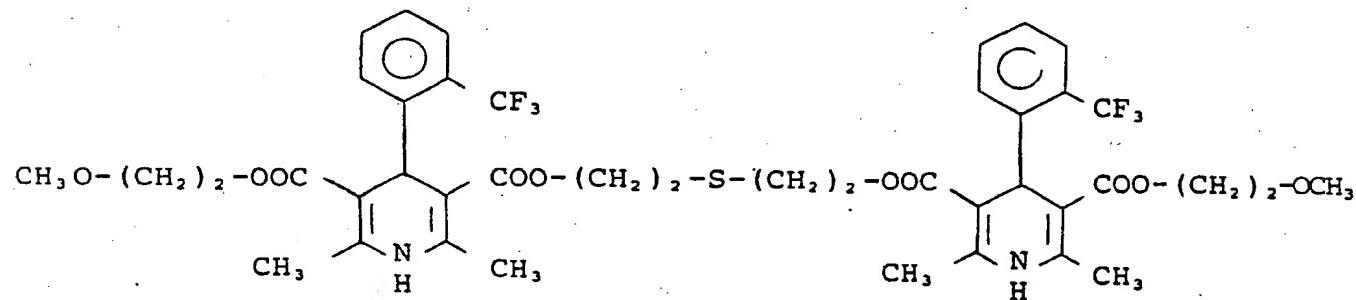
Le A 20 638

Darstellung analog Beispiel 3 aus 25 mmol Bis-(3-aminocrotonsäure)-1,4-bis-(hydroxymethyl)-benzol-diester und 50 mmol 3-Nitrobenzylidenacetessigsäure-2-methoxyethylester,

Ausbeute: 67% (Fp.: 159-162°C).

5 Beispiel 30

Bis-[2,6-dimethyl-5-(2-methoxyethoxycarbonyl)-4-*p*-trifluormethyl-phenyl]-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]-bis-(2-hydroxyethyl)-sulfid-diester



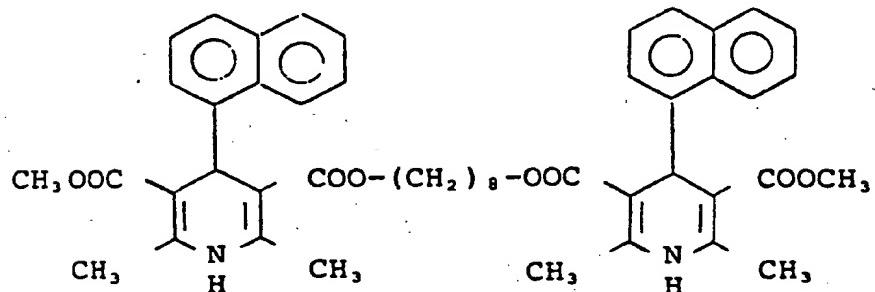
Darstellung analog Beispiel 3.

10 Ausbeute: 28% (Fp.: 100-112°C).

Le A 20 638

Beispiel 31

Bis-[2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(1-naphthyl)-1,4-dihydro-pyridin-3-carbonsäure]-1,8-octandiylester



Darstellung analog Beispiel 3.

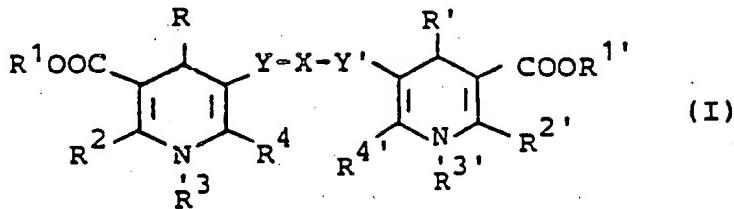
5 Ausbeute: 76% amorphe Substanz.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.8-1.5 (m, 12H), 2.3 (2s, 12H), 3.5 (s, 6H), 3.6-4.1 (m, 4H), 5.8 (s, 2H), 6.1 (s, NH), 7.1-7.8 (m, 14H).

Le A 20 638

Patentansprüche

- 1) C-3 verknüpfte 1,4-Dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)

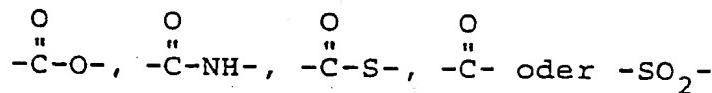


in welcher

5 R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für einen Arylrest oder für einen Thienyl-, Furyl-, Pyrryl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Naphthyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinazolyl- oder Chin-
10 oxazolrest stehen, wobei der Arylrest so- wie die Heterocyclen gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Phenyl, Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylen, Dioxyalkylen, Halogen, Monofluoralkyl, Polyfluoralkyl, Monofluor- alkoxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro, Cyano, Azido, Carboxy, Carbalkoxy, Carbonamido, Sulfonamido oder SO_m-Alkyl (m = 0 bis 2) enthalten,
15 R¹ und R^{1'} gleich oder verschieden sind und jeweils einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest darstellen, der
20
25

gegebenenfalls durch 1 oder 2 Sauerstoffatome in der Kette unterbrochen ist, und der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy oder durch eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonylgruppe, welche ihrerseits wieder durch Halogen, Cyano, Dialkylamino, Alkoxy, Alkyl, Trifluormethyl oder Nitro substituiert sein können,
10 $R^2, R^{2'}, R^4$ und $R^{4'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Aryl oder Amino oder für eine Aminogruppe stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch einen Kohlenstoffrest substituiert sein kann, wobei dieser Kohlenwasserstoffrest geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein kann und seinerseits gegebenenfalls substituiert ist,
15 R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest stehen, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Sauerstoffatome in der Alkylkette unterbrochen ist oder für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aralkylrest stehen,

Y und Y' jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils die Bedeutung



haben, und

- 5 X für ein Brückenglied mit mindestens einer CH_2 -Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH_2 -Gruppen steht, wobei dieses Brückenglied zusätzlich in beliebiger Reihenfolge 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus der Gruppe O, S, SO , SO_2 , CO, CS, NR^5 , $\text{C}(\text{R}^6)_2$, $\text{CR}^6 = \text{CR}^6$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{CH}=\text{N}$, Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Cycloalkenylen, Piperazinylen, Piperidylen, Pyrrolidinylen oder Morpholiniyen enthalten kann, wobei
- 10 R^5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht und
- 15 R^6 für Wasserstoff, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Alkylen, Dioxyalkylen, Halogen, Monofluoralkyl, Polyfluoralkyl, Monofluoralkoxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro, Cyano, Azido, Carboxy, Carbalkoxy, Carbonamido, Sulfonamido oder SO_m -Alkyl ($m = 0$ bis 2) steht und in der ihrerseits die Aryl-, Alkyl- und Heteroarylreste substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder
- 20 25

5

verschiedene Reste aus der Gruppe Aryl,
Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Dioxyalkylen,
Halogen, Monofluoralkyl, Polyfluoralkyl,
Monofluoralkoxy, Polyfluoralkoxy, Hydroxy,
Amino, Alkylamino, Nitro, Cyano, Acido,
Carboxy, Carbalkoxy, Carbonamido, Sul-
fonamido oder SO_m -Alkyl ($m = 0$ bis 2),

sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Säure-
additionssalze.

10 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in welcher

R und R' für einen Phenyl- oder Naphthylrest oder für
einen Thienyl-, Furyl-, Pyrrol-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-,
Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazi-
nyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-,
15 Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinazolyl oder Chinoxazolyl-
rest steht, wobei diese Aryl- oder heterocyclischen
Reste gegebenenfalls 1 oder 2 gleiche oder verschiedene
Substituenten aus der Gruppe Phenyl, Alkyl mit 1 bis 8
20 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Alkenyl oder
Alkinyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy,
Alkenoxy oder Alkinoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen, Alkylenkette mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
Dioxyalkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen,
25 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Tetra-
fluorethoxy, Nitro, Cyano, Azido, Hydroxy, Amino, Mono-
und Dialkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen je Alkyl-
gruppe, Carboxy, Carbalkoxy mit jeweils 2 bis 4 C-Atomen,
Carbonamido, Sulfonamido, Sulfonalkyl oder Alkylmercap-
to mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest,
30 tragen;

Le A 20 638

- R¹ und R^{1'} gleich oder verschieden sind und jeweils für einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Sauerstoffatome in der Kette unterbrochen ist und der gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Phenylsulfonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Fluor, Chlor, Alkyl oder Dialkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen in den Alkylresten;
- R², R^{2'}, R⁴ und R^{4'} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der seinerseits gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl, Amino, Alkylamino oder Cycloalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
- R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom in der Kette unterbrochen ist oder durch Hydroxyl oder Halogen substituiert ist, oder für einen Phenyl-, Benzyl- oder Phenethylrest stehen,
- Y und Y' jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils die Bedeutung -COO-, -CONH-, -CO-, -COS- oder -SO₂- haben, und
- X für ein Brückenglied mit mindestens einer nicht-ringgebundenen CH₂-Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH₂-Gruppen als Kettenglieder steht, wobei das
Le A 20 638

Brückenglied zusätzlich in beliebiger Reihenfolge
1 bis 4 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus
der Gruppe O, S, SO₂, CO, CS, NR⁵, C(R⁶)₂, CR⁶=CR⁶,
C=C, CH=N, Phenylene, Naphthylen, Pyridylen, Cyclo-
5 alkylen oder Cycloalkenylen mit jeweils 3 bis 7 Koh-
lenstoffatomen; Piperazinylen, Piperidylen, Pyrroli-
dinylen oder Morpholinylen enthalten kann, wobei R⁵
für Wasserstoff, Benzyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen steht und R⁶ für Wasserstoff, Benzyl,
10 Phenyl, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Amino,
Alkylamino mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den
Alkylrest oder Carbalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-
men im Alkoxyrest steht.

15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in welcher

R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für
einen Phenylrest oder für einen Thienyl-, Furyl-, Naphthyl- oder
Pyridylrest stehen, wobei der Phenylrest gegebenenfalls
20 ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten
aus der Gruppe Nitro, Cyano, Acido, Halogen, Trifluor-
methyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino oder
Alkylmercapto mit jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatomen
in den Alkylgruppen, substituiert ist.

25 R¹ und R^{1'} gleich oder verschieden sind jeweils für
einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoff-
rest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, der gege-
benenfalls durch einen Sauerstoff in der Kette unter-
brochen ist und der gegebenenfalls substituiert ist
30 durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl oder Phenoxy.

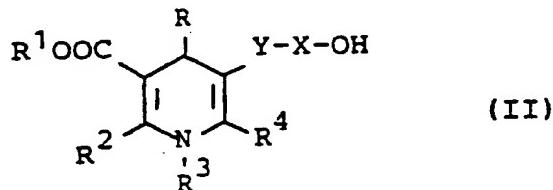
- 5 R^2 , $R^{2'}$, R^4 und $R^{4'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Phenyl oder Amino substituiert ist.
- 10 R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, Fluor oder Chlor,
- 15 Y und Y' jeweils gleich oder verschieden sind und die Bedeutung $-COO-$, $-CONH-$, $-CO-$ oder $-SO_2-$ haben, und X für ein Brückenglied mit mindestens einer nicht-ringgebundenen CH_2 -Gruppe und höchstens 9 benachbarten CH_2 -Gruppen als Kettenglieder steht, wobei das Brückenglied zusätzlich in beliebiger Reihenfolge 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Kettenglieder aus der Gruppe, O, S, CO, CS, NR^5 , $C(R^6)_2$, $CH=N$, Phenyl, Naphthylen, Pyrryliden, Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Piperazinylen, Piperidinylen, Pyrrolidinylen oder Morpholiniyen enthalten kann, wobei R^5 für Wasserstoff, Benzyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R^6 für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy oder Amino steht.

- 48 -

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) 1,4-Dihydropyridinhydroxyderivate der allgemeinen Formel (II)

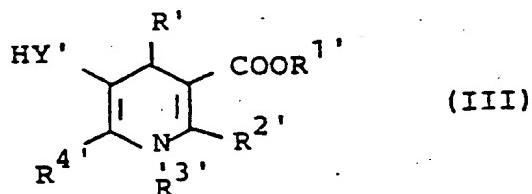
5



in welcher R, R^1, R^2, R^3, R^4, Y und X die oben angegebene Bedeutung haben,

10

in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart von wasserbindenden Mitteln mit Dihydropyridin-3-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher $R', R^1', R^2', R^3', R^4'$ und Y' die oben angegebene Bedeutung besitzen, wobei Y' nicht für eine Carbonylgruppe steht,

20

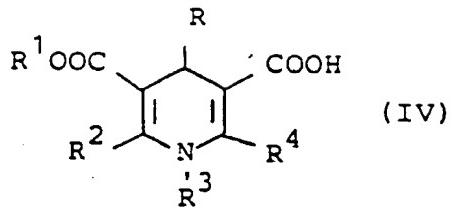
in äquivalenten Mengen unter Wasserabspaltung bei Temperaturen zwischen 0°C und 180°C umgesetzt,

oder

B) 1,4-Dihydropyridincarbonsäuren der allgemeinen Formel (IV)

Le A 20 638

- 49 -



in welcher

R, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels
 und gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensations-
 mittels mit einer bifunktionellen Verbindung der all-
 gemeinen Formel (V)



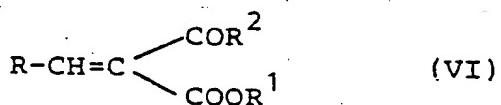
in welcher

10 X die oben angegebene Bedeutung hat und
 Z und Z' jeweils gleich oder verschieden sind und
 für Hydroxyl, Mercapto oder den Rest NR⁵H
 stehen, wobei R⁵ die oben angegebene Bedeu-
 tung besitzt,

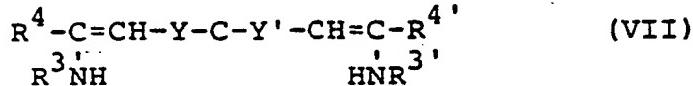
15 in einem molaren Verhältnis von etwa 2:1 bei Tem-
 peraturen zwischen 0°C und 180°C umgesetzt, wobei
 nach dieser Variante nur Verbindungen der allge-
 meinen Formel (I) erhalten werden, in denen Y und
 Y' nicht für eine Carbonylgruppe stehen,

20 oder

C) Yliden-β-ketoester der allgemeinen Formel (VI)

Le A 20 638

R, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Enaminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel
(VII)



- 5 in welcher
- 10 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, Y und Y' die oben angegebene Bedeutung haben,
- 15 in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln in molaren Verhältnissen von etwa 2:1 bei Temperaturen zwischen 0 und 180°C umgesetzt.
- 20 5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20° und 120°C durchführt.
- 15 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen.
- 20 7. Verbindungen gemäß Anspruch 5 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Kreislauferkrankungen.
8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.

Le A 20 638

9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
10. Verfahren zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 im Bedarfsfall Menschen oder Tieren appliziert.

Le A 20 638



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0052300
Nummer der Anmeldung

EP 81109456.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLAFFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch		
D	<u>DE - A1 - 2 847 236</u> (BAYER) (14-05-1980) * Seiten 10-13; Seite 14, Zeilen 1-11 * -- <u>DE - A1 - 1 795 791</u> (ASTRA) * Seite 2, Zeilen 8-16; Seite 3, Zeilen 11-25 * -- <u>DE - A - 2 117 571</u> (BAYER) * Seiten 1-3 * ----	1,6-9 1,4, 6-9 1,4, 6-9	C 07 D 211/90 A 61 K 31/44 C 07 D 401/14 C 07 D 405/14 C 07 D 409/14 C 07 D 413/14 C 07 D 417/14	
				RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
				C 07 D 211/00 A 61 K 31/00 C 07 D 401/00 C 07 D 213/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE				
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-9 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 10 Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche: <p style="margin-left: 40px;">Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, Artikel 52(4) EPÜ</p>				
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument & Mitglied der gleichen Patentfamilie übereinstimmendes Dokument				
Recherchenort	B datum der Recherche	Prüfer		
WIEN	25-01-1982	HOCHHAUSER		

THIS PAGE BLANK (USPTO)